

The case of psoriatic arthritis developed periorbital infection following adalimumab therapy

Adalimumab tedavisi sonrası periorbital şişlik gelişen psöriatik artrit olgusu

Tuba Tülay Koca¹, Gülbahar Saraç²

¹Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Malatya State Hospital, Malatya, Turkey

²Dermatology Clinic, Malatya State Hospital, Malatya, Turkey

Abstract

Psoriatic arthritis is a chronic, systemic inflammatory disorder. It has been classified in spondyloarthropathies group which shares clinical, radiologic, serologic features, familial and genetic relationship. Up to 5-30% of patients with psoriasis may go on to develop psoriatic arthritis, usually within 5-10 years. Adalimumab (ADA) is the first human monoclonal antibody against TNF- α . ADA is a biologic agent effective in both skin lesions and joint signs. Anti-TNF agents are powerful immunomodulating drugs with potentially side effects. Our case is 38 years old woman complaining about swelling and pain in hand joints. In physical examination she has asymmetrical arthritis in wrist, proximal (PIP) and distal interphalangeal (DIP) hand joints and right knee joint. In laboratory; sedimentation rate: 80 mm/h, C-reactive protein: 17 mg/l, rheumatoid factor (RF): 8.7 IU/ml and HLA B27 was positive. Radiologically, erosions and narrowing were determined in PIP and DIP hand joints and grade 3 sacroiliitis bilaterally. In clinical monitoring, psoriaform lesions progressed in her scalp, so we diagnosed psoriatic arthritis. We started ADA therapy 40 mg subcutaneously every two weeks. She developed periorbital infection in left-sided in tertiary month following. Streptococcal proliferation was seen in lesion culture, so we began amoxicillin-clavulanate therapy. She benefit antibiotic therapy, infectious signs regressed. ADA therapy discontinued, instead of it, etanercept 50 mg twice weekly subcutaneous and methylprednisolone 12 mg/daily oral therapy is started. We purposed to declare our case with literature selection.

Keywords: Adalimumab; periorbital infection; psoriatic arthritis

Özet

Psöriatik artrit (PsA) kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Spondiloartropatiler adı verilen ortak klinik, radyolojik, serolojik, ailesel ve genetik özellikler paylaşan hastalık grubunda sınıflandırılır. Psöriasis hastalarında %5-30 oranında, 5-10 yıl içinde PsA gelişebilmektedir. Adalimumab (ADA) tümör nekrotize edici faktör alfa (TNF- α)'ya karşı geliştirilen ilk insan monoklonal antikordur. ADA hem cilt lezyonları hem de eklem bulgularında etkili bir biyolojik ajandır. Anti-TNF ajanlar güçlü immünmodülatör etkileri olan ilaçlardır, fakat potansiyel ciddi yan etkileri de mevcuttur. Olgumuz 38 yaşında kadın hasta 1.5 yıldır el eklemlerinde şişlik ve ağrı yakınması ile başvurdu. Fizik incelemesinde asimetrik tutulumlu, el bilek ve el parmak proksimal (PIP) ve distal interfalangeal (DIP) eklemlerinde, sağ diz ekleminde artrit kliniği mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde sedimentasyon hızı: 80 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 62 mg/l, romatoid faktör (RF): 8.7 IU/ml, HLA B27 pozitif idi. Radyolojik incelemesinde: her iki el PIP ve DIP eklemlerde yer yer erozyon, daralma ve bilateral evre 3 sakroiliit tespit edildi. Takiplerinde saçlı deride psöriaform plaklar gelişen hastamıza PsA tanısı koyduk. ADA 2 haftada 40 mg subkütan enjeksiyon tedavisi başladık. Tedavinin 3. ayında sol gözünde periorbital enfeksiyon gelişti. Lezyon kültüründe streptokokal üreme olan hastaya amoksisilin-klavulanat tedavisi başladık. Hasta antibiyotik tedavisinden fayda gördü, enfeksiyon bulguları geriledi. ADA tedavisi kesildi, yerine etanercept 2x25 mg/haftalık subkütan enjeksiyon ve metilprednizolon 12 mg/gün oral tedavi başlandı. Olgumuzu literatür derlemeleri eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Adalimumab; periorbital enfeksiyon; psöriatik artrit

Giriş

Psöriasis beyaz ırkta %1 ila %3 sıklıkta görülen kronik, inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. En sık görülen tipi plak tipi psöriasisdir; skalp, sakral bölge, dirsek ve diz eklemleri ekstansör yüzlerde simetrik dağılımlı, iyi sınırlı gümüş rengi pullarla çevrili papül ve plaklar ile karakterizedir. Cilt lezyonları nadiren fleksör yüzeylerde ve yüzde görülür. %80 oranında tırnak anormallikleri eşlik edebilirken; %5-30

oranında yıllar içerisinde psöriatik artrit (PsA) gelişebilir. Hastalık 20-30 ve 50-60 yaş aralıklarında pik yapar. Bugün için hastalığın küratif tedavisi yoktur (1).

PsA kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Spondiloartropatiler (SpA) adı verilen ortak klinik, radyolojik, serolojik, ailesel ve genetik özellikler paylaşan hastalık grubunda sınıflandırılır. Psöriasis hastalarının bir kısmı 5-10 yıl içinde PsA gelişmektedirler. Bu nedenle çoğunlukla psöriaform cilt lezyonlarına eşlik eder. Pratik anlamda her iki

Correspondence: Tuba Tülay Koca, Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Malatya State Hospital, Malatya, Turkey
Tel:+90 506 3819295 tuba_baglan@yahoo.com

Received:18.06.2014 Accepted: 08.07.2014
ISSN 2148-3132 (print) ISSN 2148-2926 (online)
www.gaziantepmedicaljournal.com
DOI: 10.5455/GMJ-30-162202



durumu "psöriatik hastalık" olarak ele almak daha faydalıdır. Diyebiliriz ki psöriatik hastalık hem cilt hem de eklemleri hedef almaktadır.

Burada cilt lezyonlarından önce eklem bulguları ortaya çıkan; adalimumab (ADA) tedavisinin 3. ayında periorbital şişlik gelişen PsA olgusunu literatür derlemeleri ile inceledik.

Olgu

38 yaşında kadın hastanın yaklaşık 1.5 yıl önce el eklemlerde asimetrik ağrı ve şişlik yakınması gelişmiş. Bu dönemde gece yatağına yattığında daha çok olan bel ağrısının da olduğunu anlatıyor. Eklem yakınmalarına eşlik eden cilt, göz, ağız, genitoüriner yakınmaları, saçlı deri ve tırnak lezyonu, fotofobi yokmuş. Hastaya dış merkezde iltihaplı eklem romatizması ön tanısı ile metotreksat (MTX) 10 mg/hafta, sülfasalazin (SLZ) 2x1000 mg/gün ve metilprednizolon 4 mg/gün başlanmış; 5 ay süre ile kullanmış ve şikayetleri azalmış. Hasta polikliniğimize ilk geldiğinde el eklemlerinde şişlik ve ağrı yakınması mevcuttu. Bel ağrısı yoktu; gece olan kalça ağrısı, boyun ve omuzlarda ağrı yakınması eşlik ediyordu. Sabah tutukluğu tarif etmiyordu.

Sorgulamasında cilt, tırnak, göz, ağız mukozası, ürogenital mukoza ile ilgili yakınması yoktu. Halsizlik, uykusuzluk, saç dökülmesi yakınması vardı. Özgeçmişinde bir düşük doğum geçirmişti, sebebi bilinmiyordu.

Fizik muayenesinde: sağ el bilek, 2. 3. ve 4. parmak metakarpofalangeal (MKP), proksimal ve distal interfalangeal eklemlerde (PIP, DIP); sol el 2. MKP eklemlerde şişlik ve ısı artışı (sosis parmak) tespit edildi. Hastada herhangi bir cilt ve tırnak bulgusu yoktu. Servikal ve lomber hareketleri kısıtlı ve ağrısız idi. FABER (fleksiyon, abduksiyon, eksternal

rotasyon) testi sağ kalçada ağrılı idi. Oksiput duvar mesafesi: 4 cm, el-yer zemin mesafesi: 25 cm, modifiye Schober testi: 2 cm idi. Sakroiliak hassasiyet yoktu. Sol dizde hafif şişlik ve ısı artışı mevcuttu.

Laboratuvar incelemesinde sedimentasyon hızı (sedim): 80 mm/saat, C reaktif protein (CRP): 62 mg/l, romatoid faktör (RF): 8.7 IU/ml, HLA B27: pozitif, beyaz küre (BK) değeri: 3600 μ /l idi. Radyolojik incelemesinde: her iki el PIP ve DIP eklemlerde yer yer erozyon, daralma ve bilateral evre 3 sakroiliit ile uyumlu idi (Şekil 1 ve 2).

Hastamızda özetle seronegatif asimetrik oligoartrit, sosis parmak, HLA B27 pozitifliği, evre 3 sakroiliit, eski inflamatuvar bel ağrısı öyküsü, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, spinal ve kalça hareket kısıtlılığı gibi klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular nedeniyle andifferansiye spondiloartropati (uSpA) hastalık grubunu düşündük ve biyolojik ajan tedavisi planladık.

Anti tüberküloz profilaksisi için yapılan purifiye protein derive (PPD) testi iki kez anerjik olarak raporlandı. Bu sonuç hastanın uzun süredir kortikosteroid kullanımına bağlandı. Hastanın enfeksiyon yönünden tetkikleri; akciğer filmi, idrar kültürü, hepatit parametreleri vs yapıldı. Enfeksiyon odağı bulunmayan hastaya 6 ay izoniazid (INAH) tedavisi önerildi. 1 ay INAH profilaksisi alan hastamıza uSpA ön tanısı ile adalimumab (ADA) iki haftada bir 40 mg subkütan enjeksiyon başlandı. Takiplerinde hafif lökopenisi (BK: 3400 μ /l) ve minimal karaciğer enzim yüksekliği (KCFT) yüksekliği (AST: 35 IU/ml, ALT: 53 IU/ml) tespit edilen hasta Hematoloji kliniğine danışıldı. Lökopenisi önceden kullandığı MTX ve SLZ tedavisine bağlandı. Tam kan sayımı takibi önerildi. Tedavi devamı kliniğimize bırakıldı.



Şekil 1. Anteroposterior el-el bilek grafisi



Şekil 2. Lumbosakral anteroposterior ve lateral grafi

Servisimize takip amaçlı yattığı dönemde saçlı deride kurutlu lezyonlar ortaya çıktı. Dermatoloji kliniğine danışılan hastada 'sebopsöriasis' düşünüldü. Eklem tutulumu asimetik oligoartrit şeklinde idi. Hastamızın öyküsünde cilt ve tırnak yakınmaları yoktu ve eklem bulgularından 1.5 yıl sonrasında ortaya çıkan saçlı deride sebopsöriasis bulgularının da eklenmesi ile 'psöriatik hastalık' tanısı koyduk. Hem cilt hem de eklem bulgularına etkili olan ADA tedavisine devam ettik. Kontrol laboratuvar değerleri; sedimentasyon hızı: 55 mm/saat, CRP: 44 mg/l, BK değeri: 3100 µ/l idi.

Tedavinin 3. ayında hastanın sol gözünde periorbital şişlik ve ADA enjeksiyon yerinde (sol kol deltoid kası bölgesinde) yüzeysel apse gelişti. Hastamızda enfeksiyon odakları araştırıldı. Göz lezyonundan direkt boyama ve kültür gönderildi. Enfeksiyon hastalıkları kliniği ile birlikte değerlendirildi. Periorbital enfeksiyon kullanmakta olduğu ADA tedavisi ve lökopenisine (BK: 3100 µ/l) bağlandı. Yumuşak doku enfeksiyonları için amoksisilin-klavulanat tedavisi başlandı. Kültürde streptokokal üremesi oldu. Hasta poliklinik takiplerinde enfeksiyon kliniğinin gerilemesi sonrası Enfeksiyon hastalıklarına da danışılarak etanercept 25 mg x2/hafta subkütan ve metilprednizolon 12 mg/gün oral tedavi şeklinde tedavisi düzenlendi.

Tartışma

PsA heterojen ve değişken klinik süreci olan bir hastalıktır. Genellikle psöriasis hastalarında gelişmekle birlikte daha az sıklıkta ilk olarak eklem bulguları ile ortaya çıkabilir. Periferik ve aksiyal diartrodial eklem tutulumu, cilt bulguları, tırnak distrofileri, daktilit ve entesopati görülebilir. SpA'ler adı verilen hastalık grubunda sınıflandırılır. Hastalıkta eklem dışı tutulum olarak gastrointestinal, oküler, kardiyovasküler, ürogenital, pulmoner ve renal sistem tutulabilir. Sigara içen, erkek ve aksiyal

tutulumlu PsA hastalarında daha sık eklem dışı hastalık bulguları geliştiği saptanmıştır (2,3).

PsA hastaları yıllar öncesinde cilt lezyonları geliştirdikleri için dermatologlar tanı koymada önemli bir yere sahiptirler. %10 vakada ise hastalar psöriiform cilt lezyonları gelişmeden önce eklem bulguları ile gelebilirler. Bu hastalarda RF yönünden seronegatif iken radyolojik olarak jukstartiküler yeni kemik formasyonu, hokka içinde kalem deformitesi, asimetrik sakroiliit, vertebralarda sindesmotit, entezis bölgelerinde ossifikasyon görmek mümkündür (4).

PsA tanısının geç konması yaşam kalitesinin düşmesine ve engelliliğe yol açabilir. Yapılan bir çalışmada; hangi psöriasis hastalarında PsA gelişeceğini bilmek amacıyla dört sorudan (1. Eklem ağrısı veya şişliği geçirdiniz mi? 2. Sabah tutukluğunuz var mı? 3. Eklem grafisi çekirdiniz mi? 4. Psöriatik artrit hastası mısınız?) oluşan ankete ek olarak tırnak bulguları eklenerek değerlendirilmiş ve beş parametreden üçüne müspet yanıt veren hastalarda %86.9 duyarlılık ve %71.3 spesifite ile PsA hastalığının geliştiği gözlenmiştir. Bu gibi anketler bize erken tanı koyma ve hastalığın gözden kaçmasını engellemeyi sağlayacaktır (5).

İmmün aracılı inflamatuvar hastalıkların patogenezinde TNF-α önemli bir role sahiptir. TNF-α inhibisyonu anormal ve progresif inflamatuvar süreci yavaşlatarak, hızlı ve daimi klinik remisyon sağlayarak; hedef organ hasarını önleme ve yaşam kalitesini arttırmayı sağlar. ADA TNF-α'e karşı geliştirilen ilk insan monoklonal antikorudur. ADA romatoid artrit (RA), PsA, plak psöriasis, inflamatuvar barsak hastalığı, ankilozan spondilit (AS), aksiyal SpA ve juvenil idiyopatik artrit tedavisinde faydalı ve tolere edilebilir bir ajandır. Kullanımı sınırlayan yan etkiler enjeksiyon yeri

reaksiyonu, lenfoma ve çeşitli enfeksiyonlardır. Ayrıca immünojenik ilaçlar olduğu için infliximab (INF)'dan daha az olmak üzere ilaca karşı antikor gelişebilir. Bu hastalıkların neden olduğu sosyal maliyetlere bakıldığında ise ADA için kost-effektif diyebiliriz (6).

PsA tedavisinde hem cilt lezyonlarını hem de eklem bulgularını kontrol altına alacak tek bir ajana ihtiyaç vardır. Psöriasis tedavisinde kullanılan geleneksel ajanlar, MTX ve siklosporin; PsA tedavisinde orta derecede etkindir ve yan etkilerle kullanımları sınırlıdır. ETN, INF ve ADA gibi biyolojik anti-TNF ajanlar her iki durumda da etkilidir.

Anti-TNF ajanlar güçlü immünomodülatör etkili ajanlardır fakat potansiyel ciddi yan etkileri de mevcuttur. Literatür taramamızda biyolojik ajanlara bağlı gelişen periorbital enfeksiyon vakalarına rastladık. En sık etkenin gram pozitif koklar olduğunu gördük. Literatürde 57 yaşında RA'lı bir kadın hastada ADA tedavi sonrası nekrotizan grup A streptokokal periorbital enfeksiyon geliştiği, sonrasında yoğun bakım tedavisine alındığı görüldü. Bu vakalarda biyolojik ajan tedavi kararı risk ve yararları bir arada bireysel olarak düşünülerek verilmelidir düşüncesi hakimdir diyebiliriz (7).

BELIEVE çalışmasında orta-ciddi psöriasis tedavisinde verilen ADA tedavisinin skalp ve tırnaklar üzerindeki etkili olduğu; skalp tutulumu olan veya olmayan hastalarda benzer *psoriatic area severity index* (PASI) 75 yanıt oranları görüldüğünde; tırnak tutulumu olanlarda orta PASI 75 yanıt oranları gözlenmiştir (8).

Biyolojik ajanların kullanımları ile ilgili biz hekimleri endişelendiren yan etkiler, gelişmesi muhtemel malignite ve enfeksiyonlardır. Pek çok çalışmada bu ajanların lenfoma, solid tümörler, tüberküloz ve herpetik enfeksiyonlar, vs riskini arttırdıkları ortaya koymakla birlikte; hastaların öncesinde, eş zamanlı kullandıkları immünsüpresif ajanlara ve primer hastalıklarının sürecine sekonder mi geliştikleri olasılıkları da dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Ayrıca bu hastalarda eşlik eden sigara içimi, kronik akciğer hastalığı, diyabetes mellitus, yüksek hastalık skorları ve öncesinde malignite öyküsü de yan etki riskini artırmaktadır. Bu hastalarda sıklığı artan en sık enfeksiyon tüberküloz (TB)'dur. Bu durum TNF- α 'nın TB immün yanıtında önemli bir role sahip olmasına dayanmaktadır. Bu ajanlar TB enfeksiyonu ve reaktivasyonu riskini artırmaktadırlar. TB dışında hepatit B ve C enfeksiyonları da bu ajanlara bağlı olarak alevlenebilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda antiviral destek ile birlikte bu hastalarda biyolojik ajanların güvenle kullanılabilceği görülmüştür. Antifungal enfeksiyonlar (aspergilloz, kandidiazis, blastomikoz gibi) da bu ajanlara bağlı olarak gelişebilmektedir. Biyolojik ajanlara bağlı olarak konjestif kalp yetmezliğinde artış, multiple

skleroz, optik nörit, ensefalit, demiyelinizan hastalık, nörolojik yakınmalar (parestezi, konfüzyon), lupus benzeri tablo da nadir görülen yan etkilerdir (9).

Türkiye'de Ocak 2000-Ocak 2012 yılları arasında biyolojik ajan kullanımına bağlı gelişen bildirilmiş vakaların derlendiği çalışmada; en çok yan etkilerin RA ve AS'li hastalarda görüldüğü saptanmış. En sık bildirilen yan etki hastaların %26.4'ünde görülen TB olmuş. Diğer yan etkiler psöriasis (%15.1), solid tümör (%7.6), lenfoma (%5.7), ilaca bağlı lupus (%3.8) ve menstrüel kanama (%3.8) imiş. Bununla birlikte Türkiye'de TB enfeksiyonunun orta derecede endemik olduğunu da unutmamak gerekiyor. Bizim olgumuzda gelişen psöriaform lezyonları ilaç yan etkisi olarak düşünmedik. Hastada mevcut bulgular: seronegatif asimetrik oligoartrit, sakroiliit, HLA B27 pozitifliği, akut faz reaktanlarının yüksekliği ve sebopsöriasis lezyonları, nedeniyle PsA kliniği ile uyumlu idi (10).

Sonuç olarak PsA cilt, eklem ve eklem dışı bulguların da görüldüğü heterojen özellikte kompleks bir hastalıktır. Hastalık kontrol altına alınmadığında yaşam kalitesini düşürme, engellilik, sosyal izolasyona neden olabilir. Bu hastalığın erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. ADA, potansiyel nadir yan etkileri göz önüne alınmakla birlikte, hem cilt hem de eklem bulgularını başarılı bir şekilde kontrol altına alabilecek, kostefektif bir biyolojik ajandır diyebiliriz.

Kaynaklar

1. Reich A, Szepletowski JC. Clinical Aspects of Itch: Psoriasis. Chapter 4. In: Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Boca Raton (FL): CRC Press; 2014;1-139.
2. Zürcher S, Boehncke WC, Boehncke S. Comorbidities in psoriatic arthritis. Rev Med Suisse 2014;10(424):734-7.
3. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MN. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. Clin Rheumatol 2014 (in press).
4. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Drugs 2014;74(4):423-41.
5. Garg N, Truong B, Ku JH, Devere TS, Ehst BD, Blauvelt A. et al. A novel, short and simple screening questionnaire can suggest presence of psoriatic arthritis in psoriasis patients in dermatology clinic. Clin Rheumatol 2014 (in press).
6. Lapadula G, Marchesoni A, Armuzzi A, Blandizzi C, Caporali R, Chimenti S, et al. Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases. Int J Immunopathol Pharmacol 2014;27(1 Suppl):33-48.
7. Roos JC, Rene C, Ostor AJ. Necrotizing group A streptococcal periorbital infection following adalimumab therapy for rheumatoid arthritis. Cutan Ocul Toxicol 2011;30(2):160-2.
8. Taçi D, Unnebrink K, Sundaram M, Sood S, Yamaguchi Y. Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in BELIEVE study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014 (in press).
9. Emre S, Tutkun İT. Enfeksiyöz olmayan intraoküler inflamasyonların kontrolünde yeni seçenekler: Biyolojik ajanlar. Turk J Ophthalmol 2011;41(4):243-55.
10. Kılıç E, Kılıç G, Akgül Ö, Akgöl G, Özgöçmen S. Romatizmal hastalıkların tedavisinde biyolojik ajanların kullanımına

bağlı Türkiye’de bildirilmiş yan etkiler. Turk J Rheumatol
2013;28(3):149-62.

How to cite:

Koca TT, Saraç G. The case of psoriatic arthritis
developed periorbital infection following
adalimumab therapy. Gaziantep Med J
2014;20(4):323-327.